

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

N° 183

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

René-Marc TZANCK

Né le 24 avril 1915, à Paris

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 1. JUIL 1942

Accidents cutanés
par sensibilisation à diverses substances
contenant toutes une fonction amine
primaire substituée en position para

(Données cliniques et expérimentales)

Président : M. PASTEUR VALLERY-RADOT

PARIS

Librairie LOUIS ARNETTE

2, rue Casimir - Delavigne

1942

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : TZANCK.

Prénoms : René - Marc.

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

TZANCK (René - Marc). — Accidents cutanés par sensibilisation à diverses substances contenant toutes une fonction amine primaire substituée en position para. (Données cliniques et expérimentales). — Paris, Librairie Arnette, 1942, in-8° r., 84 p.

(Th. méd. (Et.), Paris, 1942,
n°.....)

TZANCK (René - Marc). — Accidents cutanés par sensibilisation à diverses substances contenant toutes une fonction amine primaire substituée en position para. (Données cliniques et expérimentales). — Paris, Librairie Arnette, 1942, in-8° r., 84 p.

(Th. méd. (Et.), Paris, 1942,
n°.....)

TZANCK (René - Marc). — Accidents cutanés par sensibilisation à diverses substances contenant toutes une fonction amine primaire substituée en position para. (Données cliniques et expérimentales). — Paris, Librairie Arnette, 1942, in-8° r., 84 p.

(Th. méd. (Et.), Paris, 1942,
n°.....)

TZANCK (René - Marc). — Accidents cutanés par sensibilisation à diverses substances contenant toutes une fonction amine primaire substituée en position para. (Données cliniques et expérimentales). — Paris, Librairie Arnette, 1942, in-8° r., 84 p.

(Th. méd. (Et.), Paris, 1942,
n°.....)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

N°.....

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

René-Marc TZANCK

Né le 24 avril 1915, à Paris

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le.....1942

Accidents cutanés
par sensibilisation à diverses substances
contenant toutes une fonction amine
primaire substituée en position para
(Données cliniques et expérimentales)

Président : M. PASTEUR VALLÉRY-RADOT

PARIS

Librairie LOUIS ARNETTE
2, rue Casimir - Delavigne

1942

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	QUENU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BÉNARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
Clinique Médicale	FIESSINGER.
	PASTEUR-VALLÉRY-
	RADOT.
	HARVIER.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants	Robert DEBRE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	LAIGNEL - LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	MONDOR.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	CADENAT.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	GOUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	PORTES.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	BROCQ.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
	DOGNON.
	GIROUD.
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	JAYLE.
	JOANNON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	SANNIÉ.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	DE GENNES ...	Pathologie médicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.	HAGUENAU ...	Pathologie médicale.
BERNARD (E.).	Pathologie médicale.	LACOMME	Obstétrique.
BEZANÇON (J.).	Hydrologie.	LANTUÉJOUL .	Obstétrique.
BONNET	Bactériologie.	LAVIER	Parasitologie.
BOULIN	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BROUET ^e	Pathologie médicale.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
BULLIARD	Histologie.	LENÈGRE	Pathologie médicale.
CACHERA	Pathologie médicale.	M ^{lle} J. LÉVY ..	Pharmacologie.
CORDIER	Anatomie.	MARCHAL	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.	MÉNÉGAUX ...	Pathologie chirurgicale.
COUVELAIRE		MOLLARET ...	Pathologie médicale.
(Roger)	Urologie.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DELARUE	Anatomie pathologique.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DELAY	Pathologie médicale.	PETIT-DUTAIL-	Pathologie chirurgicale.
DEGREZ (H.)..	Physique.	LIS	
DESOILLE	Médecine légale.	RENARD	Ophthalmologie.
DIGONNET	Obstétrique.	RICHET	Physiologie.
DOGNON	Physique.	SÉNÈQUE	Pathologie chirurgicale
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
FUNCK-BREN-		SOULIE	Pathologie médicale.
TANO	Pathologie chirurgicale.	SUREAU	Obstétrique.
GALLIARD	Parasitologie.	TURPIN	Pathologie médicale.
GARCIN	Pathologie médicale.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
M ^{lle} GAUTHIER-			
VILLARS ...	Anatomie pathologique		

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	LE LORIER ...	Obstétrique.
CHAILEY-		NEVEU-	
BERT	Physiologie.	LEMAIRE ...	Parasitologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.	PIEDELIEVRE .	Médecine légale.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL	Obstétrique.
HUGUENIN...	Anatomie pathologique.		

à titre permanent

MM.

BASSET.

GATELLIER.

DE GAUDART

D'ALLAINES.

LAROCHE (G.). Clinique médicale.

MOULONGUET.

Clinique chirurgicale.

MCURE.

MOREAU.

SÉZARY.

MM.

ECALLE.

VIGNES.

Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé. Education physique.

LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.

DECHAUME Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

A MA MERE

ET

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A RENEE ET A CLAUDE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR
PASTEUR VALLÉRY-RADOT

Professeur de Clinique Médicale.

Médecin de l'Hôpital Bichat.

Membre de l'Académie de Médecine.

*Qui m'a fait le grand honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR EDWIN SIDI

A MONSIEUR LE DOCTEUR GEORGES CANETTI

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROUVIERE

Professeur d'Anatomie.

Membre de l'Académie de Médecine.

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. CIVATTE

Chef du Laboratoire Central de l'Hôpital Saint-Louis

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

A MADEMOISELLE LE DOCTEUR S. DOBKEVITCH

Chef de Laboratoire à l'Hôpital Saint-Louis.

A MADEMOISELLE COLETTE BOURDON

A MONSIEUR PIERRE TALLEUX

INTRODUCTION

De nombreuses dermatoses sont dues à une sensibilité particulière des sujets qui les présentent.

On sait en effet qu'aux dermatoses produites invariablement par certains corps chez la totalité des sujets, s'oppose une catégorie d'accidents cutanés produits par des substances totalement inoffensives pour la majorité, mais pathogènes pour quelques-uns.

Dans ce groupe des dermatoses par intolérance individuelle — groupe pratiquement illimité, puisque n'importe quelle substance peut les déterminer (1) — une catégorie particulière a attiré ces derniers temps l'attention des dermatologistes : il s'agit des dermatoses provoquées par les teintures à base d'aniline (2).

(1) Intolérance à la lanoline (SÉZARY). Intolérance à l'eau (BARTHÉLEMY).

(2) C'est bien à cette classe d'accidents dus à la sensibilité propre de certains sujets qu'appartiennent les dermatoses provoquées par les teintures à base d'aniline. En effet, elles n'apparaissent que chez quelques sujets prédisposés (un sujet sur 300 présente un test positif à la paraphénylènediamine); — pour des doses et des concentrations souvent minimes; — leurs conditions d'apparition sont capricieuses, influencées par des facteurs divers; — elles se traduisent cliniquement par un *érythème prurigineux* et des *lésions vésiculeuses* (accidents nullement caractéristi-

Deux faits très particuliers sont en effet venus accroître l'intérêt de ces dermatoses : l'un dans le domaine de la clinique, l'autre d'ordre expérimental.

Le premier a été apporté en 1936 à la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie par MM. FLANDIN, RABEAU et M^{lle} UKRAINCYK. Ces auteurs signalaient que les sujets sensibles à l'aniline l'étaient également à certains anesthésiques synthétiques, et qu'inversement, les sujets présentant des intolérances aux anesthésiques locaux réagissaient également aux teintures dérivées de l'aniline. Confirmant cette première communication et s'appuyant sur de nouvelles observations, ces auteurs résumaient leur étude un an plus tard en disant que « de la notion de l'une de ces intolérances se déduit l'autre ».

L'usage courant des teintures et l'emploi de plus en plus fréquent des pommades anesthésiques confèrent à cette donnée une grande portée pratique.

Mais M. FLANDIN et ses collaborateurs remarquaient également la parenté chimique qui existe entre ces deux groupes de substances. Ainsi, *des faits étaient apportés où l'intolérance ne se manifestait plus à*

ques de la paraphénylènediamine et qui peuvent être provoqués par bien d'autres produits); — enfin, *elles disparaissent spontanément avec restitutio ad integrum*; — tous caractères qui appartiennent en propre aux accidents d'intolérance et les opposent aux accidents d'intoxication.

l'égard d'une substance donnée, mais à l'égard d'un groupement chimique particulier, contenu dans diverses substances. La haute portée doctrinale de cette notion apparaissait avec évidence. Il nous a été donné de la vérifier et de la préciser, sous la direction des docteurs TZANCK et SIDI, par l'étude des observations d'un grand nombre de malades suivis dans le service du docteur TZANCK à l'hôpital St-Louis.

L'autre fait résulte des recherches expérimentales poursuivies à l'Institut Pasteur par MM. F. NITTI, D. BOVET et F. DEPIERRE. Ces auteurs ont montré en effet que la paraphénylènediamine est douée d'un pouvoir sensibilisant extrêmement marqué et constant, tandis que ses deux isomères ortho et méta en sont dénués dans les mêmes conditions expérimentales. Ils signalaient également que le dérivé mono-acétyle de la paraphénylènediamine ne provoque généralement pas de réactions allergiques. Il était impossible de ne pas être frappé par le parallélisme de ces résultats avec les constatations cliniques. Aussi est-ce à l'étude de ce rapprochement que nous consacrerons la deuxième partie de ce travail, pour lequel nous adopterons le plan suivant :

Dans un premier chapitre, nous étudierons la technique des tests épidermiques. Seule, en effet, la pratique des tests pouvait permettre en clinique la mise en évidence et l'étude de la double sensibilité aux teintures et aux anesthésiques.

Nous étudierons dans un second chapitre les faits cliniques qui se rapportent à cette double sensibilité.

Nous étudierons ensuite les résultats que l'étude des tests et l'examen clinique des différents malades nous auront permis d'établir :

1° *L'existence d'une sensibilité commune aux teintures et aux anesthésiques*, avec cette restriction que si la majorité des sujets sensibles aux anesthésiques le sont également aux dérivés de l'aniline, par contre, les sujets sensibles à la paraphénylènediamine le sont plus rarement aux anesthésiques locaux ;

2° *Le rôle de la structure chimique des substances sensibilisantes.*

Enfin, dans une dernière partie, nous rappellerons les travaux expérimentaux de MM. NITTI, BOVET et DEPIERRE, et nous dirons dans quelle mesure ils nous semblent éclairer les faits que l'étude clinique avait permis d'observer.

Mais d'ores et déjà, on doit souligner l'intérêt de ces recherches qui transposent dans le domaine expérimental des faits de pathologie individuelle, pour lesquels on ne pouvait *a priori* espérer conclure de l'animal à l'homme, puisqu'on n'y peut déjà conclure d'un homme à l'autre.

CHAPITRE PREMIER

TECHNIQUE ET SIGNIFICATION DES TESTS ÉPIDERMIQUES

L'étude des tests cutanés comprend également les descriptions de la cuti-réaction, de l'intradermo-réaction et de la réaction de Prausnitz-Kustner. Mais ces trois épreuves ne répondent pas directement à la recherche des intolérances cutanées auxquelles nous nous sommes limité. Aussi ne rappellerons-nous ici que la technique de l'épidermo-réaction, telle qu'elle fut pratiquée chez les malades dont nous rapportons plus loin les observations.

C'est en effet la pratique systématique des tests épidermiques qui permet l'étude détaillée de la sensibilité individuelle chez ces malades.

Elle permet aussi leur guérison, en indiquant l'agent nocif dont il fallait supprimer l'usage.

C'est à J. JADASSOHN que l'on doit la méthode biologique des tests épidermiques (tests trans-cutanés, tests épi-cutanés, patch-tests) appelés par lui : « funk-

tionnelle Hautlaeppchenprobe ». Il pratiqua le premier test épi-cutané chez un malade intolérant au mercure, et le décrivit dès 1896 au Congrès international de Dermatologie de Londres.

La méthode des tests épidermiques, étudiée tout d'abord par JADASSOHN et ses collaborateurs en Allemagne, n'est devenue usuelle qu'après les travaux de BRUNO BLOCH et son école en Suisse. En France, les travaux de RAVAUT, GOUGEROT, SÉZARY, PASTEUR VALLEY-RADOT, TZANCK, FLANDIN, RABEAU et M^{lle} UKRAINCZYK ont beaucoup contribué à avancer la solution pratique de cette épreuve. Les dermatologistes anglais, et, en particulier, PROSSER WHITE, et toute l'école dermatologique américaine, ont mis au point cette méthode dans la recherche et la prophylaxie des dermites professionnelles.

Méthode de choix pour l'étude des intolérances cutanées, ces tests demeurent muets dans les cas de sensibilité viscérale.

L'expérience montre en effet que la peau ne répond le plus souvent qu'à la seule sensibilité cutanée : chez tel sujet, par exemple, chaque ingestion d'aspirine provoque une albuminurie, alors que tous les tests à cette substance sont négatifs. Tel autre présente un eczéma au contact de l'iodure de potassium et le tolère par voie veineuse. Enfin, un troisième fait des accidents cutanés après absorption de certaines substances et ne réagit pas aux tests épidermiques.

Par contre, pour l'étude de accidents cutanés provo-

qués par l'emploi de teintures ou l'application de pommades anesthésiques, nous pouvons attendre beaucoup du test épidermique, puisqu'on se remet alors dans les conditions mêmes qui provoquèrent l'apparition de ces dermatoses par contact.

L'ÉPIDERMO-RÉACTION est un test très facile à pratiquer mais demande une technique rigoureuse et la critique des résultats obtenus.

On fait tout d'abord le test avec le ou les produits tels qu'ils sont employés par le malade; ensuite, quand le test est positif, on cherche la sensibilité aux différents corps entrant dans la composition du produit.

1.) LE PRODUIT. — La quantité de substance utilisée est de 1/10 à 2/10 de centimètre cube d'une solution aqueuse ou d'une dilution huileuse suivant la nature du produit.

FLANDIN, RABEAU et M^{me} UKRAINCZYK indiquent les dilutions suivantes pour les substances eczématogènes les plus employées :

1° Huile d'aniline	25 %	18° Iodure de sodium..	5 %
2° Paraphénylènediamine	1 —	19° Lugol	pur
3° Paraminophénol	5 —	20° Huile de camomille	10 —
4° Huile de cade	10 —	21° Huile de camphre..	10 —
5° Goudron	10 —	22° Essence de térébenthine	10 —
6° Mercure	0,1 —	23° Résorcine fraîche ..	5 —
7° Chrome	1 —	24° Novar	1 —
8° Huile de rose	10 —	25° Eau de Javel, 12° chlor.	pur
9° Lavande	10 —	26° Chlorhydrate de quinine	1 —
10° Mélanges d'extraits de parfums	pur	27° Huile de thym	10 —
11° Huile de bergamote	10 —	28° Teinture de marronnier	10 —
12° Citronnelle	1 —	29° Acide chlorhydrique	1 —
13° Huile de géranium..	10 —	30° Cocaine	10 —
14° Huile de laurier ..	10 —	31° Novocaïne	10 —
15° Phénol	1 —	32° Stovaine	10 —
16° Formaldéhyde	10 —	33° Savon noir	pur
17° Iodure de potassium	5 —		

2.) LE SIÈGE. — Dans la majorité des cas, on explore la région du dos ou du bras. Cependant, il faut savoir que certains sujets présentent une sensibilité réduite circonscrite, par exemple, aux régions exposées à la lumière. Ce sera donc dans leur voisinage, mais toujours en peau saine, que l'on pratiquera le test.

3.) LA PRÉPARATION DE LA PEAU. — Certains auteurs traumatisent la peau avec une pierre ponce. Dans les observations que nous rapportons, on s'est contenté de dégraisser la peau avec de l'alcool ou de l'éther.

4.) LA TECHNIQUE. — On verse une goutte du produit à étudier sur un carré de papier buvard de 1 cm². Celui-ci est maintenu par un diachylon séparé du papier buvard par un petit morceau de toile sèche débordant largement le buvard ; on évite ainsi les causes d'erreur qui résulteraient d'une réaction au leucoplaste. En effet, chez certains sujets sensibles aux terpènes, le diachylon détermine une réaction. L'eczéma provoqué est alors périphérique et respecte la zone centrale.

5.) LA LECTURE DES TESTS. — Au bout de 24 heures d'application (1), on retire le diachylon. Quand il

(1) En pratique, la lecture des tests épidermiques se fait dans un délai qui est au moins de 24 heures et ne dépasse pas cinq jours. Bruno BLOCH et HALL ont cependant signalé des tests devenus positifs au bout de 18 jours.

s'agit d'une substance colorée, on nettoie avec un coton imbibé d'acétone.

Les résultats sont les suivants :

— *Test négatif* :

Simple érythème périphérique, non prurigineux, s'effaçant rapidement; la partie centrale au contact de la substance est d'aspect normal.

— *Test positif* :

Réaction au point d'application.

Cette réaction est caractérisée par les phénomènes suivants :

1.) Un prurit très variable suivant les sujets; c'est là généralement le premier signe, et parfois même le seul. Il peut apparaître cinq ou six heures après l'application du test.

2.) Une tache érythémateuse qui apparaît rapidement et peut ne durer que quelques heures.

Cependant, on ne considère un test comme nettement positif qu'en présence du stade suivant, constitué :

3.) Soit par des éléments vésiculeux très discrets — on devra alors les rechercher à la loupe — soit au contraire par de véritables éléments bulleux.

Chez quelques sujets, la réaction augmente encore d'intensité avant de s'atténuer et de disparaître sans laisser de traces.

Dans certains cas, la limite de la réaction est parfaitement nette, et ne dépasse pas le contact de la substance nocive. La réaction disparaît alors avec la

suppression du corps irritant. Dans d'autres cas, les limites de la réaction sont imprécises; des vésicules apparaissent à distance et la poussée réactionnelle ne s'éteint pas avec la suppression de la substance irritante.

Enfin, il ne faut pas confondre l'action caustique de certains corps (que l'on ne doit jamais voir aux doses employées) et la réaction eczématisque que l'on recherche.

Ainsi l'application sur la peau d'une goutte de phénol à 20 % provoque *chez tous les sujets* l'apparition d'une escarre, c'est-à-dire d'une lésion de destruction en relation directe avec l'action caustique du phénol. Par contre, à la concentration de 1 %, c'est l'apparition d'un véritable eczéma en miniature, avec son prurit, son érythème et ses vésicules, que le phénol peut parfois déterminer, mais *chez quelques rares sujets* prédisposés seulement.

6.) LES SUJETS TÉMOINS. — On ne manquera pas de refaire les mêmes tests chez un certain nombre de sujets témoins toutes les fois que l'on étudiera un produit nouveau.

7.) L'INTERPRÉTATION.

1° Une seule substance, à l'exclusion de toutes les autres, et chez le seul sujet observé, donne une réaction positive : la substance nocive est mise en évidence d'une manière indéniable. Le plus souvent, il s'agit alors d'une sensibilisation.

Dans quelques cas rares, on est amené à penser à la possibilité d'une intolérance innée (idiosyncrasie) lorsqu'on ne trouve aucune circonstance étiologique ayant pu créer la sensibilisation ; encore faudra-t-il dans ces cas que le test se montre positif avec la même intensité et la même bonne limitation à différents moments et sur les diverses régions explorées. Mais ce sont là des cas auxquels on ne pensera que pour certaines substances particulières (arnica, par exemple).

2° *Plusieurs substances déterminent des tests positifs* : Il peut s'agir alors de plusieurs sensibilisations coexistant chez un même sujet. Pour s'en assurer, il faudra faire les tests en dehors de toute poussée. En effet, pendant la poussée, le malade peut parfois présenter des sensibilités passagères apparues avec celle-ci et disparaissant avec elle. Mais en fait, lorsque les épreuves sont faites dans de bonnes conditions et à des taux limites, l'expérience montre que ces intolérances multiples sont exceptionnelles.

3° *Aucun test n'est positif aux différents produits que l'on croyait pouvoir incriminer*, et pourtant les lésions du malade semblent bien avoir été provoquées par l'un de ces corps.

Il faut se demander alors si la substance a bien été utilisée à la concentration voulue, sous la forme et dans les conditions où elle est nocive :

— *Le siège peut avoir été mal choisi*. Il peut y avoir en effet de grosses différences dans le mode de réaction de diverses régions.

Nous avons vu que chez certains sujets, ne sont sensibles que les régions exposées à la lumière. Il faudra donc soumettre aux rayons ultra-violets la peau recouverte du produit à étudier.

Chez d'autres malades, certaines régions du corps ne réagissent que faiblement ou même pas du tout; c'est alors qu'il faut avoir recours au test palpébral de Rabeau et Mlle Ukrainczyk, plus sensible que le test épidermique ordinaire.

— *La peau peut avoir été mal préparée.* Certains tests pratiqués sur une peau non dégraissée peuvent rester négatifs. Cela explique les tests négatifs aux teintures, même chez les sujets sensibles, lorsque les coiffeurs font l'épreuve de la touche sur la nuque, sans dégraissage préalable. A l'opposé, MM. Flandin et Rabeau remarquent qu'en la dégraissant, on s'expose à modifier l'état habituel de la peau sur laquelle le produit est appliqué : ainsi, certains tests n'ont été positifs qu'avec le produit nocif appliqué sur un carré de tissu imbibé de sueur.

— *Le test n'a pas été renouvelé.* Certaines dermites ne surviennent, en effet, qu'après un contact renouvelé, et l'on aura manqué de répéter le test au même point et avec la même substance, alors que cette *sommation* était nécessaire pour obtenir un test positif. De même, il faudra quelquefois utiliser des concentrations de plus en plus fortes.

Dans certains cas, enfin, il serait même souhaitable de *réactiver* le test par une injection intradermique d'histamine à distance.

— *La sensibilité peut être à éclipses*, et l'on n'aura pas tenu compte de la période à laquelle on a fait les différents tests. La période des règles, en particulier, peut parfois modifier les réactions, et les tests peuvent n'être positifs qu'à ce moment.

Ainsi la pratique des tests épidermiques aboutit aux conclusions suivantes :

Très grande valeur d'un test positif en dehors des poussées eczémateuses et à l'exclusion des tests témoins.

Par contre, un test négatif n'a une égale valeur qu'après un nombre suffisant de contrôles.

Il n'est pas besoin d'insister sur les difficultés que peuvent présenter à l'hôpital un si grand nombre d'épreuves. On ne peut pas toujours obtenir d'un malade qu'il revienne autant qu'on le désirerait. Il a souvent été guéri dès ses premières visites, où la constatation du premier test positif avait indiqué le produit dont il fallait supprimer l'usage. Maintenant qu'il est soulagé, il ne consent pas toujours à perdre plusieurs matinées pour savoir quels étaient et quels n'étaient pas les agents nocifs dans un produit qu'il n'emploie plus. C'est pourquoi, dans les observations que nous allons maintenant étudier, nous ne voyons pas toujours le médecin faire toutes les recherches et tous les contrôles que souhaitait l'expérimentateur.

CHAPITRE II

LES FAITS CLINIQUES

Les observations que nous rapportons ici peuvent se diviser en deux groupes :

Le premier comprend les cas où s'observe la double sensibilité aux teintures et aux anesthésiques — avec des modalités d'ailleurs assez variables pour chaque malade.

Le deuxième comprend les cas où existe l'une de ces sensibilités, sans que coexiste l'autre, ou du moins sans qu'elle ait pu être mise en évidence. L'importance de ce second groupe est de montrer que la coexistence de ces deux sensibilités est un fait important et fréquent, mais non constant.

PREMIER GROUPE

Nous rapporterons tout d'abord l'observation suivante, complète et schématique à la fois. Elle illustre les différents faits cliniques que nous nous proposons d'étudier ici.

OBSERVATION N° I. — M. Charles L..., âgé de 50 ans, garçon de recettes, vient consulter le 11 février 1938 dans le service du docteur Tzanck, à l'hôpital Saint-Louis. Il présente des lésions d'eczéma des régions anale, périnéale et scrotale : érythème et vésicules sont localisés autour de l'anus et bien limités. Interrogé, le malade dit seulement avoir présenté six mois auparavant un prurit du visage et du thorax ; maintenant, il souffre surtout d'un prurit anal intense, apparu depuis le mois de décembre, tandis que se sont atténuées les démangeaisons de la face et du tronc. Le malade revient à la consultation le 15 février 1938 : l'eczéma s'est considérablement étendu ; il couvre la face interne des cuisses, l'abdomen et toute la région fessière. C'est alors seulement que le malade reconnaît faire usage d'une pommade pour hémorroïdes depuis le 8 février ; ainsi l'emploi de cette pommade avait commencé deux jours avant l'apparition de l'eczéma. Or, le malade signale qu'il a présenté quelque temps auparavant des lésions analogues : il s'agissait d'un eczéma localisé à la lèvre supérieure, apparu après que le malade se fût fait teindre la moustache.

On décide donc de faire un premier test avec la pommade et un second à la paraphénylènediamine.

Faits le 16 février, les deux tests sont lus le 17.

Ils sont tous deux fortement positifs, marqués par un prurit intense et un semis de petites vésicules.

Le 17 février, on fait une nouvelle série de tests, qui donne les résultats suivants :

Paraphénylènediamine	nettement positif.
Paratoluène diamine	également très positif
Acétylparaphénylène diamine	négatif

D'autre part :

Dunacaïne	très fortement positif
Nestosyl (pommade)	très fortement positif
Nestosyl (liquide)	très fortement positif
Novocaïne à 30 %	fortement positif
Novocaïne à 10 %	légèrement positif (après 48 heures).
Scuroforme	légèrement positif

Par contre :

Stovaïne	} tous trois négatifs
Anesthésine	
Delcaïne	

Après 48 heures, on procède à des réapplications avec les mêmes substances aux mêmes endroits : ces sommations n'apportent pas de nouveaux résultats :

Le test à la novocaïne à 30 % est maintenant vésiculeux ;
A la novocaïne à 10 % très nettement positif ;
Quant au test à la delcaïne, il est toujours négatif.
Notons enfin une très légère réaction au leucoplaste.

Le 23 février, on refait une série de tests qui donne les résultats suivants :

Aniline	nettement positif
Orthoforme	positif
<i>Par contre :</i>	
Chlorétone	négatif
Atropine	négatif

Le 25 février, on apprend que le malade avait présente une poussée d'eczéma très étendu 15 ans auparavant, à la suite d'une application d'acide picrique au cours d'un zona. On fait alors un très grand nombre de tests :

Térébenthine	}	qui sont négatifs
Huile de rose		
Bergamote		
Huile de camomille		
Giroflée		
Camphre		
Baume du Pérou		
Résorcine		
Eau de Javel		
Hypochlorite		
Chrome		
Savon noir		
Sulfate de cuivre		
Bismuth		
Acide picrique		fortement positif

Ainsi, sur ces 15 tests, de nature si diverse, seule la réaction à l'acide picrique est positive, et l'est très fortement.

Le 26 février, on fait un test avec une pommade contenant des sels biliaires, et l'on est très surpris de voir une réaction positive, quand on apprend que la pommade appliquée contenait des traces de scurocaïne. En effet, lorsque, le 5 mars, on refait un test avec une pommade aux sels biliaires, mais ne contenant aucun anesthésique, il n'y a pas de réaction cutanée.

Du point de vue clinique, indiquons que le malade avait été rapidement guéri par la suppression de sa pommade et l'application de cérat frais.

Notons aussi que le 11 mars, on pratique une injection d'histamine qui ne provoque pas le réveil des tests.

Le 31 décembre 1938, le malade revient pour une poussée d'eczéma localisé au visage. La veille, il était allé chez son dentiste, qui lui avait fait un pansement dentaire anesthésique.

L'eczéma guérit vite, et une série d'épreuves faites à ce moment montrent que les tests à :

la paraphénylènediamine	} sont toujours positifs.
l'aniline	
l'orthoforme	
la novocaïne	

Le 15 janvier 1939, le malade revient encore : Il présente cette fois un eczéma scrotal : on lui avait prescrit, dans le service d'urologie, l'application d'une pommade au collargol cocaïné pour une épидymite de nature indéterminée.

Ainsi, au cours de son existence, ce malade présentait ;

1° un eczéma très étendu à la suite d'une application d'acide picrique ;

2° un eczéma généralisé après application d'une pommade contenant des anesthésiques synthétiques ;

3° un eczéma de la lèvre supérieure à la suite d'une teinture ;

4° un eczéma du visage après anesthésie dentaire ;

5° un eczéma de la région scrotale après application de collargol cocaïné.

Il s'agit donc d'un sujet présentant, outre une sensibilité très ancienne à l'acide picrique, une sensibilité aux anesthésiques synthétiques, ainsi qu'une sensibilité à la paraphénylènediamine et à l'aniline. L'intérêt de ce cas vient de ce que ces deux sensibilités se sont l'une et l'autre manifestées cliniquement, alors que dans les observations de MM. Flandin, Rabeau et Mlle Ukrainczyk, seule la pratique systématique des tests avait permis de déceler leur coexistence.

OBSERVATION II. — Mlle Suzanne D..., 36 ans, vient consulter le 26 février 1938 pour une éruption papuleuse des narines, apparue cinq jours après une inhalation de menthol et une instillation de quelques gouttes d'une spécialité (biophédrine) dans le nez. De plus, on note quelques éléments papuleux sur la face dorsale de la main droite.

L'interrogatoire de la malade révèle qu'elle a eu des accidents syncopaux (?) à la suite d'une extraction dentaire et également une éruption de la région du cou au contact d'un col de poulain teint en noir. Ajoutons que la malade supporte la pommade Midy

qui contient de l'anesthésine et de la stovaïne, et qu'elle fit par contre une éruption à la suite d'application de rectoline, contenant de l'osculine, de l'adrénaline et de l'orthocaïne.

Le 26 février 1938, on pratique un test au menthol (huile), dont la réponse est difficile à lire après 48 heures. On fait donc une réapplication, et cette fois, le test est très nettement négatif.

Le 1^{er} mars, on fait un nouveau test avec un liquide contenant cocaïne, adrénaline et éphédrine. Le test demeure négatif.

Le lendemain, des tests, l'un à la biophédrine, les autres à la novocaïne à 30 et à 10 %, sont tous trois très fortement positifs, alors que les tests au chlorétone et à l'éphédrine sont négatifs.

Le 4 mars 1938, on fait une nouvelle série de tests qui donne les résultats suivants :

Ephédrine 10 %	}	tous négatifs
Ephédrine 30 %		
Chlorétone		
Anesthésine		
Orthoforme		
Atropine		
Stovaïne		
Delcaïne		
Cocaïne		

Par contre,

le test au seuroforme est très nettement positif.

On fait également quelques tests aux teintures, qui donnent les résultats suivants :

Paraphénylènediamine	très fortement positif
tandis que :	
Acétylparaphénylène	} négatifs
Paratoluène	
Aniline	

Ainsi, cette malade présenta divers accidents cliniques, les uns par intolérance à des substances anesthésiques, l'autre par intolérance à une teinture. D'autre part, les tests (qui malheureusement n'ont pu être faits qu'une seule fois) ne révèlent de sensibilité qu'à la novocaïne et au scuroforme parmi les anesthésiques, et à la seule paraphénylènediamine parmi les teintures.

OBSERVATION III. — M. Maurice D..., 33 ans, garçon de café, vient consulter le 22 juin 1938 pour un prurit et une éruption papuleuse de la face, des mains et de la verge. Il appliquait depuis quelque temps déjà diverses pommades anesthésiques pour hémorroïdes.

Le jour même, on fait une série de tests à différents anesthésiques :

Novocaïne à 10 %	} très fortement positif
— à 20 %	
— à 30 %	
Orthoforme	} nettement positif
Anesthésine	
Nestosyl (pommade)	
Dunacaïne	

Tandis que :

Cocaïne	}	négatifs
Chlorétone		
Atropine		
Stovaïne		
Delcaïne		

Le 25 juin 1938, on fait :

un test à la pommade Midy, qui est très fortement positif,

à la rectoline, également nettement positif.

Tandis que les tests :

à la pommade adrectal,	}	sont négatifs.
à la pommade aristargol,		
au scuroforme,		

On fait également des tests :

à la paraphénylènediamine,

à l'aniline,

qui sont tous deux fortement positifs.

Le 4 mars 1939, on convoque le malade (chez qui la seule suppression des pommades employées avait, l'année précédente, amené la guérison rapide) et l'on fait trois tests qui donnent les résultats suivants :

Paraphénylènediamine	nettement positif
Novocaïne à 10 %	positif
Acide picrique	négatif

Ainsi, ce malade ayant présenté des accidents cutanés à la suite de l'application de pommades anesthésiques, s'était sensibilisé à un grand nombre d'anesthésiques synthétiques et présentait une sensibilité à la paraphénylènediamine et à l'aniline.

OBSERVATION IV. — M. P..., 70 ans, vient consulter le 23 mai 1938. Il présente une fistule anale et souffre d'un prurit intense qui, d'après lui, serait apparu à la suite d'une injection modificatrice faite dans un service d'urologie pour hydrocèle; il reconnaît cependant appliquer diverses pommades calmantes depuis un certain temps.

Le 23 mai, on fait :
un test à l'inotyol,
au métatitane, qui sont négatifs.

Par contre :
le test au sédotyol est très fortement positif,
un test à la pommade Cadum est légèrement positif.

Le 27 mai :
un nouveau test au métatitane est encore négatif.

Par contre, les tests :
à la dunocaïne,
au nestosyl,
sont très nettement positifs.

Le 29 mai, on fait les tests suivants :

Paraphénylènediamine	très nettement positif.
Novocaïne à 10 %	} très fortement positifs
Novocaïne à 20 %	
Novocaïne à 30 %	
Stovaïne	
Anesthésine	} positif
Scuroforme	
Orthioforme	
Chlorétone	} légèrement positifs
Atropine	
Delcaïne	} négatifs

Le 8 juin, le malade revient guéri, et l'on constate, plus de 10 jours après l'application des tests, que ceux-ci sont encore très nets et bien circonscrits.

Ce malade, intolérant à certains anesthésiques, présentait donc également une sensibilité à la paraphénylènediamine.

OBSERVATION V. — Mme Jeanne P..., ménagère, vient consulter le 16 août 1938, pour un œdème discret du visage et une dermite eczémateuse légère, mais très prurigineuse, de la face et du cuir chevelu, apparus 24 heures après une teinture capillaire.

Trois mois auparavant, elle avait présenté un léger prurit à la suite d'une application d'une teinture d'une autre marque.

Elle avait supporté sans incident deux précédentes teintures.

Le jour même, on pratique une série de tests :

Paraphénylènediamine	très fortement positif
Acétylparaphénylènediamine	légèrement positif
Paratoluènediamine	fortement positif

Le test à la première teinture est également très fortement positif.

Le lendemain, on fait une nouvelle série de tests :

Aniliné	très fortement positif
Novocaïne 10 %	positifs, mais moins fortement que les tests aux teintures
— 20 %	
— 30 %	
Cocaïne	

Par contre :

Scuroforme

Orthoforme

Chlorétone

Stovaïne

Delcaïne

} négatifs

Ainsi, cette malade ayant présenté un accident cutané par teinture capillaire, est-elle également sensible à la novocaïne et à la cocaïne. Chez elle, tous les tests aux teintures sont positifs, et en particulier le test à l'acétylparaphénylènediamine, ce qui est en contradiction avec ce que l'on observe chez les autres sujets. Mais, d'une part, ce test est moins fortement positif que le test à la para, et surtout il n'a été fait qu'une fois, et en pleine poussée eczémateuse.

OBSERVATION N° VI. — Mlle V. R..., âgée de 44 ans, vient consulter le 17 février 1937 pour deux plaques d'eczéma symétriques envahissant les oreilles et les joues ; ce sont des lésions croûteuses, mais qui ne sont plus prurigineuses. D'autre part, la malade présente une plaque érythémateuse non suintante de la face antérieure du cou. Celle-ci, bien limitée, d'aspect uniforme, est par contre très fortement prurigineuse. Trois semaines auparavant, la malade avait souffert d'un prurit des deux conduits auditifs externes et avait appliqué une pommade (Dunacaïnol) qui l'avait soulagée. La semaine précédente, était apparu un érythème et un œdème des deux régions auriculaires. La malade avait alors appliqué de l'eau de guimauve et du baume Baissade, lequel avait exa-

géré immédiatement le prurit et l'inflammation. Quatre jours avant de venir consulter, les plaques érythémateuses s'étendaient symétriquement sur les joues et se recouvraient le lendemain de vésicules et d'un suintement abondant. Enfin, deux jours plus tard, l'érythème, l'œdème et le prurit gagnaient la face antérieure du cou.

L'interrogatoire de la malade révèle une crise d'urticaire survenue dix ans auparavant, après irradiation par des rayons ultra-violets, et une nouvelle crise il y a deux ans, que la malade rattache cette fois à une « contrariété ». Actuellement, on ne retrouve rien à l'origine du prurit initial.

Enfin, la malade se souvient d'avoir présenté une éruption analogue à la suite du port d'une robe teinte.

Le 17 février 1937, on pratique une première série de tests qui donne les résultats suivants :

Dunacaïmol	fortement positif au bout de 24 h.
Pommade Alésia	légèrement positif après 3 jours
Baume Baissade	réaction nette, mais fugitive après 24 heures

Le 19 février, une nouvelle série de tests donne les résultats suivants :

Dunacaïmol	très fortement positif
Aniline	très fortement positif
Huile d'aniline	nettement positif
Paraphénylènediamine	très légère réaction prurigineuse après 48 heures
Stovaïne	négatif
Delcaïne	positif, mais réaction passagère fugace

Le 20 février, les réapplications n'apportent pas de modifications :

La paraphénylènediamine donne toujours une très légère réaction prurigineuse.

Un nouveau test à la delcaïne est négatif.

Ajoutons qu'après la suppression de différentes pommades employées par la malade, la guérison est rapidement survenue.

Cette malade présenta donc un eczéma à la suite d'application de pommades contenant des anesthésiques. Chez elle, le test à l'aniline s'est montré positif. Deux points assez particuliers cependant sont à noter dans cette observation : d'une part, le test à la paraphénylènediamine ne donne lieu qu'à une très légère réaction prurigineuse; d'autre part, un test à la delcaïne s'est montré positif.

C'est en effet la seule fois où nous verrons un test positif à la delcaïne au cours des observations que nous apportons ici. Dans une récente communication, MM. Flandin, Rabeau et Mlle Ukrainczyk ont également signalé un cas de sensibilité à la delcaïne. Ces auteurs indiquaient aussi combien est rare cette sensibilité qu'ils n'ont pu mettre en évidence qu'une seule fois, alors qu'ils l'ont recherchée chez de très nombreux sujets. Chez la malade dont nous venons de rapporter l'observation, d'une part un seul test à la delcaïne était positif (encore la réaction fut-elle passagère et fugace), alors qu'un second test était

négalif. D'autre part, la malade ne présentait pas une intolérance aux seuls anesthésiques et dérivés de l'aniline, puisque les tests à la pommade Alésia et au baume Baissade furent également positifs.

OBSERVATION N° VII. — Mme Julianne R..., âgée de 38 ans, coiffeuse depuis huit ans, vient consulter à la polyclinique Henri-IV, le 10 novembre 1937, pour une dermite des doigts ayant débuté un mois auparavant par un léger prurit. L'éruption véritable était apparue huit jours plus tôt en même temps que les règles.

La malade n'avait jamais présenté de dermatose auparavant.

Pour déterminer le produit en cause, on pratique une série de tests avec les produits qu'elle manipule généralement.

Le 10 novembre 1937 (les règles venant de se terminer), les tests donnent les résultats suivants :

Paraphénylènediamine	réaction très fortement positive
Paraminophénol	douteux
Aniline	douteux
Teinture Immédia	très fortement positif
Shampooing D	} négatifs
Teinture D	
Liquide permanente	
Shampooing X	
Novocaïne à 10 %	très légèrement positif après 48 h., mais sans réapplication

Le 12 novembre 1937 :

Paraphénylènediamine ammoniacale	très fortement positif
Paraphénylènediamine acétone	très fortement positif
Resorcine ammoniacale	} tous négatifs
Paraminophénol	
Métadiaminophénol	
Novocaïne à 10 %	} tous négatifs
Stovaïne	
Delcaïne	

Le 13 novembre :

le test à l'aniline est négatif,
ainsi que les réapplications faites le 25 et le 26 novembre.

Le 16 novembre :

Eau de Javel	} tests négatifs
Chrome	
Savon Ramet	
Savon noir	

Par contre :

le test à l'hypochlorite est positif.

Le 17 novembre, on fait un test palpébral à la novocaïne à 10 % qui est négatif.

Un test à l'aniline, fait le 19 novembre, est négatif et le demeure après réapplication.

Le 23 novembre :

- novocaïne à 20 et à 30 % négatifs;
- test palpébral à l'aniline également négatif.

La réapplication le 24 novembre n'apporte pas de modification.

Le 17 janvier 1938, la malade vient consulter, car des lésions des doigts ont réapparu. Notons que la veille de ses règles, elle était allée chez son dentiste qui lui avait appliqué un pansement dentaire à l'essence de giroflée et à la novocaïne ; or, c'est le lendemain qu'apparaissaient les lésions pour lesquelles elle revenait consulter.

On refait alors une série de tests :

Aniline	cette fois fortement positif
Scuroforme	légèrement positif
Anesthésine	légèrement positif
Cocaïne à 10 %	négatif
Essence de giroflée	négatif, même après réapplication faite le lendemain

Cette malade présenta donc une dermatose due à une sensibilisation à certains des produits qu'elle avait coutumé de manipuler.

Cependant, la double sensibilité teintures-anesthésiques est bien difficile à mettre en évidence dans cette observation, où seuls parmi les tests aux anesthésiques, ceux au scuroforme, à l'anesthésine et à la novocaïne à 10 % ont été positifs. Encore ne l'ont-ils été qu'une seule fois, et très faiblement.

Le fait intéressant est que les accidents cutanés n'apparaissent chez cette malade et que les tests ne sont positifs qu'au moment des règles.

OBSERVATION N° VIII. — M. Eugène J..., âgé de 60 ans, maître d'hôtel, vient consulter le 22 février 1938 pour une éruption caractérisée par un semis de vésicules confluentes sur une peau rose violacé,

qui couvre les épaules en pèlerine. L'éruption s'étend également au visage, à la face interne des cuisses et aux avant-bras. Le début remonte à un mois, l'éruption ayant débuté sur la poitrine. Depuis dix jours, le malade applique une pommade au Nestosyl.

Le 22 février, on fait une série de tests :

Nestosyl pommade	réaction vésiculeuse sur fond purpurique 24 heures plus tard
Dunacaïne	fortement positif
Nestosyl liquide	fortement positif
Anesthésine	fortement positif
Scuroforme	très nettement positif

Par contre :

Novocaïne à 10 %	} négatifs
Novocaïne à 30 %	
Cocaïne à 10 %	
Delcaïne	
Stovaïne	

Notons que le test au Baume du Pérou est positif et qu'il y a une réaction au leucoplaste.

Le 23 février :

la réapparition des tests négatifs n'apporte pas de modification.

Les tests à :

l'orthoforme,

l'atropine sont négatifs,

tandis que les tests suivants sont positifs :

Paraphénylènediamine	} réactions nettes mais faibles, après 48 heures
Paratoluènediamine	
Aniline	

Par contre :

le test à la paracétylènediamine est négatif.

Le 25 février, les tests de contrôle à :

Térébenthine	} sont négatifs
Essence de rose	
Bergamote	
Giroflée	
Camphre	
Thym	
Géranium	

Ce malade présenta donc une importante dermatose à la suite d'une application de pommade contenant des anesthésiques, et la plupart des tests aux anesthésiques pratiqués chez lui se montrèrent positifs, ainsi que ceux à l'aniline et à la paraphénylènediamine, tandis que le test à l'acétyl-para fut négatif.

OBSERVATION N° IX. — M. P..., âgé de 44 ans, garçon de magasin, vient consulter, le 2 octobre 1937, pour des placards d'eczéma rouge squameux, à contours polycycliques, couvrant la face dorsale des deux mains. En mai, il s'était brûlé le dos de la main droite avec un fer à repasser, et appliquait depuis diverses pommades anesthésiques. Au début, ces diverses pommades l'avaient soulagé. Mais depuis l'application de la dernière d'entre elles (pommade Dunacainol), était apparu un eczéma de la face dorsale de la main droite, avec extension rapide à l'autre main. Ajoutons que ce malade n'avait jamais présenté d'eczéma auparavant.

Le 5 octobre 1937.

on fait un test au dunacainol, qui est négatif.

Le 6 octobre

une réapplication est encore négative.

Le 7 octobre

une nouvelle réapplication donne naissance à un test très fortement positif.

D'autre part, les tests à :

Novocaïne fortement positif

Delcaïne négatif

Un nouveau test au Dunacaiol est négatif.

Le 8 octobre :

un test au Nestosyl est négatif au bout de 24 heures et une réapplication donne une très forte réaction 96 heures plus tard.

Le 9 octobre :

intradermo-réaction à la novocaïne négative,

test à la novocaïne positif en 48 heures,

test à la delcaïne

à la stovaïne, négatifs malgré deux réapplications.

Par contre les tests à :

Aniline positif au bout de 24 heures

Eau de Javel positif en 48 heures

Chrome positif

Un 2^e test à l'aniline est très fortement positif

Le 13 octobre 1937 :

Novocaïne positif

Scuroforme négatif, même après réapplication

Une série de tests témoins :

Sublimé

Sulfate de cuivre

Térébenthine

Essence de rose

Bergamote

Résorcine

Baume du Pérou

} tous négatifs

Le 25 octobre 1937 ;

Percaïinol négatif

Paraphénylènediamine négatif, même après réapplication

Ce malade qui présenta des accidents cutanés à la suite de l'application de pommades anesthésiques, manifeste également une sensibilité à l'aniline et à certains anesthésiques synthétiques. Deux points particuliers cependant : d'une part, la nécessité de sommations répétées pour obtenir des tests positifs (ce qui correspond à la réapplication de pommade en clinique) ; d'autre part, un test négatif à la paraphénylènediamine.



Ainsi, dans les observations que nous venons de rapporter, et qui concernent pour la plupart des malades venus consulter pour des dermatoses provoquées par des pommades contenant des anesthésiques synthétiques, a-t-on pu mettre en évidence la double sensibilité teintures-anesthésiques.

Par contre, nous allons rapporter maintenant très brièvement les observations de malades ayant présenté des accidents d'intolérance aux teintures à base d'aniline, mais chez lesquels la pratique des tests n'a pas décelé de sensibilité aux anesthésiques.

DEUXIEME GROUPE

OBSERVATION N° X. — Marie L..., âgée de 31 ans, vient consulter le 6 juin 1938 pour un eczéma localisé à l'avant-bras droit ; il est caractérisé par un érythème légèrement infiltré, sans papules ni vésicules, siégeant à la face externe du tiers inférieur de l'avant-bras. Les lésions étaient apparues, non pas aussitôt après le port d'un robe noire neuve par la malade, mais seulement à partir du moment où elle l'avait portée manches baissées. De plus, elle avait mouillé par mégarde la manche droite de cette robe.

Le 6 juin, on fait quelques tests :

Tissu neuf mouillé	réaction très fortement positive
Paraphénylènediamine	nettement positif
Huile d'aniline	positif

Par contre, le 7 juin, une série de tests aux anesthésiques :

Novocaïne 10, 20, 30 %	} sont tous négatifs, malgré une réapplication
Nestosyl	
Dunacaïne	
Anesthésine	
Orthoforme	
Chlorétone	
Scuroforme	
Stovaïne	
Cocaïne	

Les lésions disparaissent dès qu'elle ne porte plus la robe incriminée.

Le 2 mars 1939, la malade revient et présente alors une éruption localisée aux plis du coude et surtout

aux aisselles. Une éruption semblable apparaît chaque fois qu'elle porte une robe qui déteint.

Dans cette observation, nous ne retrouvons pas la double sensibilité teintures-anesthésiques ; cependant, ce cas est intéressant par la localisation et surtout les conditions d'apparition des lésions.

OBSERVATION N° XI. — Mme Marie L..., 22 ans, présente un test positif à la paraphénylènediamine au cours d'une série de tests faits systématiquement à toutes les malades d'une salle du service. On ne retrouve chez cette malade aucun accident cutané dû aux teintures ou aux anesthésiques, et l'interrogatoire ne révèle aucun facteur particulier à l'origine de cette sensibilisation. Notons encore chez cette malade la négativité des tests à l'acétylparaphénylènediamine, à la paratoluènediamine, ainsi qu'aux divers anesthésiques : novocaïne 10, 20, 30 %, scuroforme, nestosyl liquide, nestosyl pommade, delcaïne.

Un fait un peu particulier cependant : le test à la paraphénylènediamine, très positif à la cuisse, était négatif à la plante du pied et à la paume de la main.

Cette observation met donc en évidence : d'une part, l'importance de la région explorée par les tests épi-cutanés, puisqu'un même test est positif ici et négatif ailleurs ; et d'autre part, l'existence d'une sensibilité à un corps (paraphénylènediamine) sans

que l'on puisse retrouver l'origine de cette sensibilisation.

OBSERVATION N° XII. — Mlle Clotilde G..., âgée de 46 ans, démonstratrice de produits de beauté, vient consulter le 7 janvier 1938, pour un œdème des paupières, des joues, du front et quelques éléments papulo-vésiculeux. La malade se plaint peu de prurit.

Le 3 janvier, elle s'était fait teindre les cheveux, sans épreuve de la touche. Dès le lendemain, apparition de l'éruption, localisée au visage. Un an auparavant, l'application de la même teinture avait également déterminé érythème, prurit et suintement. La guérison était survenue en un ou deux mois. Entre temps, la malade avait bien supporté une teinture au henné et une autre teinture. La malade ajoute qu'elle ne supporte pas certains produits de beauté.

Le 7 janvier, on fait un test à la paraphénylènediamine qui est fortement positif.

Le lendemain, les tests :

Novocaïne 10, 20 et 30 %	} tous négatifs
Nestosyl	
Stovaïne	
Delcaïne	
Dunacaïne	

OBSERVATION N° XIII — M. P. W..., âgé de 44 ans, fourreur depuis deux ans, présente un eczéma des doigts depuis un mois. Il manipule des peaux teintées et se lave les mains avec un savon soufré.

On fait les tests suivants :

Paraphénylènediamine	très fortement positif
Acétylparaphényl	} négatifs malgré une ré- application
Paratoluène	
Fourrure humide	
Pommade soufrée	

Le lendemain, d'autres tests :

Eau de Javel	} sont également négatifs
Chrome	
Savon noir	

Une injection d'histamine à distance ne provoque pas le réveil des tests.

Le malade refuse de cesser de travailler la fourrure et l'eczéma ne s'améliore pas.

La manipulation de peaux teintées avait donc sensibilisé ce malade à la paraphénylènediamine, mais pas à l'acétylparaphénylènediamine.

OBSERVATION N° XIV. — Le 4 juillet 1938, M. Georges D..., âgé de 38 ans, coiffeur, se présente à la consultation avec un eczéma des mains caractéristique. Il ne prend pas la précaution de mettre des gants avant d'appliquer les différentes teintures. On fait une série de tests :

Paraphénylènediamine	très fortement positif
Paratoluènediamine	positif
Acétylparaphénylène- diamine	négatif
Eau de Javel	négatif
Chrome	négatif
Aniline	négatif

Une série de tests faits le 11 juillet à différents anesthésiques :

Cocaïne	}	demeurent tous négatifs malgré réapplication
Novocaïne à 10, 20, 30 %		
Orthoforme		
Scuroforme		
Chlorétone		
Anesthésine		
Dunacaïne		
Nestosyl		
Stovaïne		
Delcaïne		

Ainsi, ce coiffeur était-il sensibilisé à la paraphénylènediamine, à l'exclusion de l'acétylparaphénylènediamine. Par ailleurs, il ne semble sensible ni à l'aniline, ni aux anesthésiques.

OBSERVATION N° XV. — M. Eugène T..., patron coiffeur, vient consulter le 7 novembre 1938 pour un eczéma des mains.

Le 5 décembre, un test à :

Paraphénylènediamine	très fortement positif
Acide picrique	nettement positif
Paranitrophénol	
+ alcool à 7 %	positif

D'autre part, les tests témoins sont négatifs.

Ainsi, chez ce malade, sensible à la paraphénylènediamine, retrouvons-nous, comme dans notre observation princeps, un test positif à l'acide picrique.

OBSERVATION N° XVI. — Mme Louise P..., 48 ans, vient consulter le 20 décembre 1938 pour des eczématides surtout marquées à l'abdomen et à la face interne des cuisses. L'éruption avait débuté à la face un an et demi auparavant à la suite d'application de teinture.

Un test à la paraphénylènediamine est très nettement positif.

Par contre, les tests à :

Acide picrique	}	sont tous négatifs
Novocaïne à 20 %		
Paranitrophénol		
Orthophénylènediamine		
Nitrophénylènediamine		
Résorcine		
Hydroquinone		

Chez notre malade, nous ne retrouvons donc pas la double sensibilité teintures-anesthésiques, mais il est juste de préciser que les tests n'ont pas été renouvelés.

OBSERVATION N° XVII. — Mlle Lucienne D... est hospitalisée à la salle Henri-IV pour un accident de teinture survenu deux heures après l'application d'une teinture capillaire.

Le 18 février 1937, le test à la paraphénylènediamine est très fortement positif, tandis que les tests à la novocaïne à 20 % et à l'acide picrique sont négatifs.

OBSERVATION N° XVIII — M. Maurice L..., âgé de 57 ans, coiffeur depuis 20 ans, vient consulter pour un eczéma de la face et des mains dont le début remonte à six mois.

Le 10 mars 1938, les tests à :

Teinture foncée	fortement positif
Teinture claire acajou	fortement positif
Liquide de permanente	négatif

Le 14 mars, on fait une injection d'histamine qui réactive les tests positifs.

Le 17 mars, les tests à :

Paraphénylènediamine	fortement positif
Acétylparaphénylène- diamine	très légèrement positif
Paratoluènediamine	légèrement positif

tandis que les tests aux anesthésiques :

Cocaïne	} sont tous négatifs
Novocaïne	
Anesthésine	
Orthoforme	
Chlorétone	
Scléroforme	
Delcaïne	

ainsi que les tests :

Eau de Javel
Hyposulfite
Chrome
Savon noir
Henné

La particularité de cette observation est le test positif à l'acétylparaphénylènediamine ; encore la

réaction est-elle peu nette et le test n'a-t-il pas été refait.



De l'étude de ces observations, se dégagent un certain nombre de conclusions.

CHEZ LES MALADES DU PREMIER GROUPE.

La sensibilité commune aux teintures et aux anesthésiques a pu être mise en évidence.

Il ne s'agit cependant pas là d'une sensibilisation globale à tous les anesthésiques synthétiques. La fréquence et l'intensité de la sensibilisation varient considérablement suivant l'anesthésique étudié.

— Ainsi, le test à la *dunacaïne*, recherché chez 4 malades, fut 4 fois positif.

— Le test à la *novocaïne*, 8 fois recherché, fut 6 fois positif.

— Le test à l'*anesthésine* fut positif 4 fois sur 6.

— Le test au *scuroforme*, positif 5 fois sur 8.

— Et le test à l'*orthoforme*, 3 fois sur 5.

Tandis que :

— Le test à la *cocaïne* ne fut positif qu'une fois sur 5.

— Le test à la *stovaïne*, une fois sur 9.

— Le test au *chlorétone* — recherché chez 5 malades — ne donna naissance qu'à une seule réaction suspecte.

— Et le test à la *delcaïne* ne donna lieu qu'à une réaction d'interprétation difficile, chez un seul malade, alors qu'il fut négatif chez 7 autres.

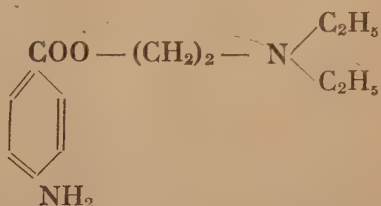
Ainsi sont mises en évidence :

1° *La fréquence de la sensibilisation*

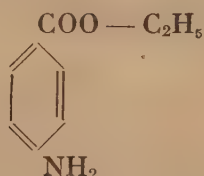
— à la duna-caïne

(Phénylpropionate de novocaïne)

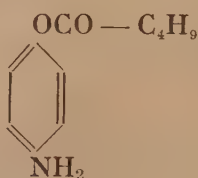
— à la novocaïne :



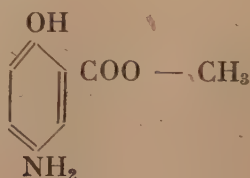
— à l'anesthésine :



— au scuroforme :



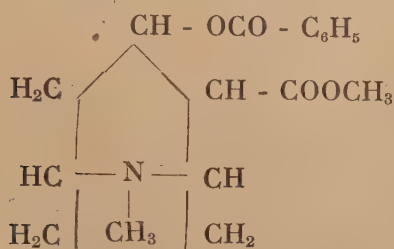
— à l'orthoforme :



Ces cinq corps contiennent des noyaux dérivés du benzène. Tous les cinq sont substitués en position para et contiennent une fonction amine primaire.

2° La rareté de la sensibilisation

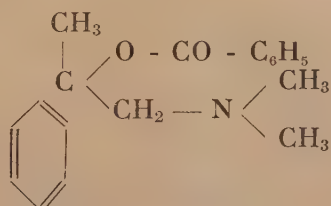
— à la cocaïne :



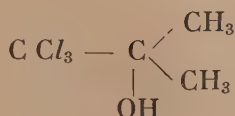
— à la delcaïne (pseudo-cocaïne droite) :

même formule que la cocaïne

— à la stovaïne :



— au chlorétone :



Pour ces quatre corps, il ne peut être question de substitution en para, puisque :

La stovaïne contient un noyau benzénique, mais ne contient qu'une fonction amine tertiaire ;

La cocaïne et la delcaïne contiennent un noyau dérivé du propane.

Et le chlorétone ne contient ni chaîne aromatique, ni noyau azoté.

On voit donc que les sensibilisations sont produites par les corps substitués en para.

Toutefois, en mettant en évidence cette commune sensibilisation aux teintures et aux anesthésiques, MM. Flandin, Rabeau et Mlle Ukrainczyk ont surtout insisté sur la notion d'une réaction d'intolérance au groupe aminé. En effet, les corps anesthésiques qu'ils ont étudiés : orthoforme, anesthésine, scuroforme, novocaïne, contiennent, comme l'aniline et la paraphénylènediamine, un groupement amine primaire ; la stovaïne contient, elle, un groupement amine tertiaire. A titre de contrôle, ces auteurs ont également recherché la sensibilité à la delcaïne et au chlorétone et ont expliqué la rareté des intolérances à la delcaïne par la stabilité de cette pseudo-cocaïne droite ; quant à l'absence de réaction au chlorétone, ils la rattachaient au fait que ce corps ne contient pas de groupement azoté. Cependant, la stovaïne qui est une amine tertiaire, compte parmi les anesthésiques pour lesquels nous avons constaté les plus rares et les plus faibles sensibilisations.

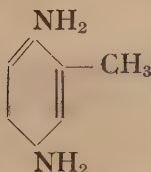
Aussi est-on amené à penser qu'il s'agit d'une réaction non pas au groupement amine, mais au groupement amine *primaire*. D'autre part, on voit le rôle essentiel des substitutions en para.

En effet, comme les cinq anesthésiques les moins bien tolérés, les teintures contiennent dans leur formule chimique des substitutions en para et des groupements amine primaire :

Paraphénylènediamine



Paratoluène



On ne peut évidemment pas parler de substitution en para pour l'aniline, qui ne contient qu'un seul groupement amine primaire (NH_2). Cependant, étant donné la formule de l'aniline



il n'est pas interdit de penser que ce corps puisse subir dans l'organisme et même dans le derme une

transformation donnant naissance à un dérivé substitué en para. D'autre part, l'huile d'aniline utilisée pour les tests contient déjà, à l'état d'impuretés, des produits substitués en para.

CHEZ LES MALADES DU DEUXIEME GROUPE.

La sensibilité de groupe n'a pas été retrouvée.

L'opposition de tels résultats avec ceux qu'ont obtenus MM. Flandin, Rabeau et Mlle Ukrainczyk qui, eux, ont pu retrouver la coexistence des deux sensibilités chez tous leurs malades, est peut-être explicable, dans un grand nombre de cas, par l'impossibilité où l'on s'est trouvé de répéter suffisamment les tests aux anesthésiques.

Cependant, même si l'on admet avec M. Flandin et ses collaborateurs que l'une des deux sensibilités n'existe pas sans l'autre, on voit — par cette série d'observations concernant toutes des malades venus consulter pour des accidents provoqués par des teintures — que la sensibilité aux teintures est manifeste chez les malades sensibilisés par les anesthésiques, mais que, par contre, la sensibilité aux anesthésiques est bien plus difficile à mettre en évidence, et par conséquent beaucoup moins marquée, chez les malades ayant présenté une intolérance aux teintures.

Pour expliquer l'intensité et la précocité des réactions aux tests à l'aniline chez les malades intolérants aux anesthésiques, et la discrétion et le retard des réactions aux anesthésiques qu'ils avaient constatés chez les sujets intolérants à l'ani-

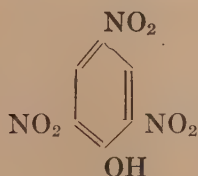
line, M. Flandin et ses collaborateurs ont supposé que, « pour les anesthésiques, l'usage fréquent et souvent prolongé du médicament avant que sa nocivité ne soit reconnue, créait un état d'intolérance plus grand, alors que pour les teintures, la relation de cause était plus facilement établie » et qu'ainsi la sensibilisation n'avait pas le temps de se constituer complètement. Cette interprétation est séduisante et contient certainement une grande part de vérité, mais il se peut que des facteurs plus complexes soient en cause.

DE L'ENSEMBLE DES OBSERVATIONS, il nous reste à dégager deux autres conclusions :

La première concerne l'INTOLÉRANCE A L'ACIDE PICRIQUE décelée chez deux malades.

D'une part, les intolérances multiples se rencontrent trop exceptionnellement, et d'autre part la sensibilisation à l'acide picrique fut trop rarement recherchée chez ces malades pour que nous puissions mettre cette deuxième sensibilisation sur le compte d'une coïncidence.

Or, l'acide picrique



est un trinitrophénol et ne contient pas de groupement amine, mais deux substitutions en para.

Cette sensibilisation à l'acide picrique renforce donc l'hypothèse d'une sensibilisation à divers corps contenant tous des substitutions en position para. Il est d'ailleurs possible que cette sensibilisation à l'acide picrique entre encore dans le cadre de la réaction au groupement aminé ; on sait en effet la fréquence des phénomènes d'oxydoréduction et la possibilité des transformations des fonctions nitrées en fonctions amines primaires.

La seconde conclusion concerne LA CONSTANCE DE LA SENSIBILISATION A LA PARAPHÉNYLÈNEDIAMINE ET LA RARETÉ DE LA SENSIBILISATION A L'ACÉTYLPARAPHÉNYLÈNEDIAMINE.

En effet, recherché chez 17 malades, le test à la paraphénylènediamine fut 16 fois positif et une fois douteux. Par contre, 8 fois recherché, le test à l'acétylparaphénylènediamine fut 6 fois négatif, une fois douteux, une fois positif.

Nous trouverons l'équivalent de ce fait si particulier dans les recherches expérimentales de MM. Nitti, Bovet et Depierre, que nous rapporterons au chapitre suivant.

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV	XVI	XVII	XVIII
 Paraphénylènediamine	+	+	+	+	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
 Aniline	+	—	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—
 Paratoluènediamine	+	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?
 Acétylparaphénylènediamine .	—	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	?

T

 Duna-caine	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
 Novocaine	+	+	+	+	+	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
 Anesthésine	—	—	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
 Scuroforme	+	+	—	+	—	—	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
 Orthoforme	+	?	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
 Cocaïne	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
 Stovaine	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
 Chloretone	—	—	—	?	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
 Delcaine	—	—	—	—	—	?	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

A

 Acide picrique	+
--	---

+ — — —

LEGENDES

T = Teintures.

A = Anesthésiques.

 = Corps contenant une ou deux fonctions: amines primaires substituées en position para.

 = Corps contenant une fonction amine (tertiaire), mais pas de substitution en position para.

 = Corps ne contenant pas de fonction amine, mais des groupements en position para.

CHAPITRE III

DONNÉES EXPÉRIMENTALES

L'action physiologique de la paraphénylènediamine a été l'objet de nombreuses recherches.

La toxicité de ce corps et les conditions de son action toxique, soigneusement étudiées chez l'animal, sont à l'heure actuelle bien connues.

Cependant, il n'y a aucune analogie entre les accidents imprévisibles qui surviennent chez l'homme par application de doses minimales, et ceux que l'on provoque à coup sûr chez l'animal par injection d'une dose bien déterminée et toujours très supérieure.

Aussi ne ferons-nous que résumer très brièvement les résultats de ces expériences. Celles-ci permettent par contraste de mieux saisir la pathogénie des accidents qui nous occupent.

Les accidents expérimentaux présentent en effet les caractères suivants :

— Leur apparition nécessite l'injection ou l'ingestion d'une dose minima, constante et bien déterminée,

dite dose toxique. Au-dessous de cette dose, aucun trouble ne se produit. Au-dessus, on observe des accidents d'autant plus graves et d'évolution d'autant plus rapide que la dose est plus forte.

— La dose toxique est la même pour tous les individus d'une même espèce : 0 gr. 10 par kgr. pour le chien, 0 gr. 14 par kgr. pour le lapin et le cobaye.

— L'apparition des accidents est précoce et suit presque immédiatement l'injection.

— Les symptômes : exophtalmie, œdème palpébral et sous-palpébral, vomissements, diarrhée, troubles moteurs, coma, se succèdent toujours suivant le même rythme et réalisent un syndrome bien déterminé.

— Ces accidents laissent une coloration particulière de tous les tissus dus au pigment formé par la paraphénylènediamine, qui s'est progressivement oxydé en fixant l'oxygène des tissus.

En résumé, réalisation d'un syndrome souvent mortel, toujours le même chez tous les individus pour une dose donnée de produit nocif.

Ces faits expérimentaux s'opposent point par point aux faits cliniques, puisque ceux-ci :

- ne se produisent que chez quelques rares sujets ;
- n'apparaissent que pour des doses minimales et variables selon le malade ;
- ne sont pas d'intensité proportionnelle à la dose employée ;
- ne surviennent qu'après un assez long délai (vingt-quatre heures en général) ;

— ne réalisent pas un syndrome identique chez tous les sujets ; simple érythème prurigineux chez l'un, grosse dermite chez l'autre ;

— ne sont nullement caractéristiques de l'agent causal ;

— ne sont enfin que des « accidents fluxionnaires, inflammatoires, spontanément résolutifs », apparaissant rapidement, disparaissant sans séquelles.

En résumé, accidents variables suivant les individus, non proportionnels à la dose de produit employé, et ne portant pas la marque de l'agent causal.

Ainsi, toutes ces recherches concernant l'action *toxique* de la paraphénylènediamine montrent que les faits cliniques que nous avons rapportés n'entrent pas dans ce cadre.

Nous allons examiner maintenant les recherches expérimentales ayant trait au *pouvoir sensibilisant* de la paraphénylènediamine.

Depuis quelques années, de nombreux travaux et notamment ceux de Landsteiner et son école, aux Etats-Unis, ont été consacrés aux phénomènes allergiques provoqués chez le cobaye par divers corps de la série benzénique. Elles ont permis d'établir en particulier que parmi les différentes amines aromatiques, la paraphénylènediamine se montre douée d'un pouvoir sensibilisant extrêmement marqué et constant.

*

**

Partant de ces faits, MM. Nitti, Bovet et Depierre ont étudié à l'Institut Pasteur les relations qui unissent la structure chimique des amines aromatiques et leur pouvoir sensibilisant ; ils recherchèrent également l'action de l'adjonction d'une troisième fonction sur le noyau de la paraphénylènediamine et le blocage d'une des fonctions aminées.

Dans leurs expériences, MM. Nitti, Bovet et Depierre utilisèrent la voie intra-dermique chez le cobaye, selon la technique de Landsteiner et Jacobs.

« Pendant 10 jours consécutifs, on injecte dans l'épaisseur du derme une solution aqueuse au 1/100^e du corps à étudier à la dose de 0,1 cgr.

« Vingt jours après la dixième injection, les animaux sensibilisés réagissent à une injection seconde de ce corps, par des réactions cutanées extrêmement marquées et par des phénomènes nécrotiques, tandis que cette même substance ne produit aucun trouble apparent chez des cobayes neufs.

« La lecture des réactions doit être pratiquée vers le troisième ou quatrième jour. C'est à ce moment en effet que les phénomènes locaux sont surtout marqués, et que d'autre part les réactions non spécifiques ont complètement disparu. »

*

**

MM. Nitti, Bovet et Depierre ont ainsi mis en évidence les phénomènes allergiques provoqués par la

paraphénylènediamine et l'importance de la position des fonctions aminées.

Ils purent, en effet, constater que les animaux préparés par des injections intradermiques de paraphénylènediamine réagissaient d'une façon constante à l'injection seconde de ce corps et que, par contre, les deux isomères ortho et méta étaient dénués de tout pouvoir sensibilisant dans les mêmes conditions expérimentales. Pour établir ces faits, M. Nitti et ses collaborateurs préparèrent trois lots de 10 cobayes: le premier avec la paraphénylènediamine, le second avec l'isomère ortho, le troisième avec l'isomère méta. Ils montrèrent ainsi, d'une part que seuls réagissaient à l'injection seconde de paraphénylènediamine les cobayes préparés avec ce corps — qui, eux, réagissaient de façon constante — et d'autre part qu'aucun cobaye, à quelque lot qu'il appartint, ne réagissait à l'injection seconde des isomères ortho et méta.

De cette première série d'expériences, MM. Nitti, Bovet et Depierre pouvaient donc conclure que *« dans la série des amines aromatiques, la position para est particulièrement favorable à la production des phénomènes allergiques »*.

Ils indiquaient encore que l'importance de la position para ne semble pas être exclusivement limitée aux amines aromatiques, puisqu'ils avaient pu retrouver par ailleurs — bien que d'une façon moins constante et moins nette — ce même phénomène

dans la série des phénols. Ils avaient en effet constaté que le pyrocatechol et le résorcinol sont généralement inactifs, tandis que l'hydroquinol provoque chez la moitié des animaux environ des phénomènes allergiques assez nets.

Ces résultats concordent parfaitement avec les observations cliniques où nous avons vu cette même opposition entre la fréquence et l'importance des sensibilisations aux teintures et aux anesthésiques contenant dans leur formule des substances en para, et la rareté et la discrétion des sensibilisations à des corps très voisins, mais n'ayant pas cette disposition en 1-4.

*
**

MM. NITTI, BOVET et DEPIERRE étudièrent également le rôle du blocage d'une fonction aminée de la paraphénylènediamine et montrèrent ainsi que le dérivé monoacétyl de la paraphénylènediamine ne provoque généralement pas de réactions allergiques.

En effet, les cobayes préparés à l'acétyl-paraphénylènediamine ne réagissaient jamais à l'injection seconde de ce corps, et seule une partie des animaux préparés à l'acétyl-paraphénylènediamine réagissait à une injection seconde, non pas de ce corps, mais de paraphénylènediamine.

C'est précisément ce même fait que les tests épicutanés avaient permis de mettre en évidence en clinique, puisque le test à la paraphénylènediamine fut positif chez les 16 malades examinés, alors que

recherché chez 8 de ces sujets, le test à l'acétyl-paraphénylènediamine ne fut qu'une seule fois positif.

*
**

Etudiant ensuite *le remplacement d'une des fonctions aminées par une fonction* SO^2NH^2 , CH^3 et OH , MM. NIRTI, BOVET et DEPIERRE montrèrent que ces corps étaient dénués de pouvoir sensibilisant.

Nous n'avons pas trouvé l'équivalent de ces faits dans les observations cliniques, puisqu'au contraire, les anesthésiques mono-aminés, que nous croyons pouvoir comparer aux corps obtenus par ces remplacements de la deuxième fonction aminée, se montrèrent doués d'un pouvoir sensibilisant assez marqué, lorsqu'ils comportaient dans leur formule des substitutions en 1-4.

*
**

Enfin, MM. NIRTI, BOVET et DEPIERRE ont étudié *le rôle de l'adjonction d'une troisième fonction sur le noyau de la paraphénylènediamine*.

Aucun des faits contenus dans les observations que nous avons rapportées ne correspond exactement à ceux établis par cette étude. Cependant, nous avons constaté que parmi les anesthésiques, ceux qui, comme la novocaïne et la duna-caïne, contiennent une deuxième fonction aminée que ne comportent pas les autres anesthésiques, sont doués d'un plus grand pouvoir sensibilisant. Certes, ce fait n'est pas superposable à l'exaltation du pouvoir sensibilisant que comporte

expérimentalement l'adjonction d'une troisième fonction aminée sur le noyau de la paraphénylènediamine, mais il se peut qu'il soit lié à un facteur comparable.

*
**

Quant à la sensibilité à l'acide picrique, que nous avons signalée à deux reprises dans nos observations, elle trouve sans doute une grande part de son explication dans celles des expériences de Landsteiner et Jacobs sur les nitro-benzènes où ces auteurs établissent que le 1-2-4 trinitro-benzène est sensibilisant, tandis que son isomère, le 1-3-5 trinitro-benzène ne l'est pas.

*
**

Il apparaît ainsi qu'un parallélisme remarquable existe entre les résultats expérimentaux et certaines des constatations cliniques. On est frappé en voyant jusqu'à quels points de détail et quel degré de précision se retrouve cette similitude.

Deux faits cependant différencient clinique et expérimentation.

1.) Il y a *injection* préparante chez l'animal, *application* sensibilisante chez l'homme.

2.) Quand la méthode de sensibilisation est correcte, on sensibilise tous les cobayes, tandis qu'en clinique ne se sensibilise pas qui veut. De nombreux coiffeurs manipulent quotidiennement des teintures pendant de longues années sans jamais présenter la moindre sensibilisation, alors que d'autres sujets semblent sensibilisés dès les premiers contacts avec les mêmes produits. A cette catégorie de sujets qui ne se sensibilisent jamais s'oppose même le petit groupe des sujets qui

semblent sensibles d'emblée avant tout contact avec les substances sensibilisantes. Le rôle du terrain et de la prédisposition est donc essentiel. En réalité, il se peut que ces « sensibilités d'emblée » soient, elles aussi, des sensibilités acquises. Ces sujets ont pu se sensibiliser au contact de corps autres que les teintures et les anesthésiques, mais contenant eux aussi un groupement aminé et surtout une disposition 1-4 comparable à celle de ces corps. Ce n'est là qu'une hypothèse. Mais les faits de sensibilité à *certaines structures* chimiques — rapportés ici — autorisent à la soulever. La pratique des tests épicutanés aux nombreuses autres substances pouvant être ainsi mises en cause permettra de la confirmer ou de l'infirmer.

Il n'en demeure pas moins qu'un même fait est à la fois établi par la clinique et par l'expérimentation. En effet le rôle de la structure chimique — position en para — et celui de la fonction aminée, dans la production de certains phénomènes allergiques est à la fois démontré par l'expérimentation, avec toute la précision et la rigueur que comporte cette discipline, et par la clinique malgré la complexité des facteurs en cause dans ce domaine.

CONCLUSIONS

I. - La pratique systématique des tests épidermiques chez les malades présentant des lésions d'eczéma a récemment permis d'établir que les sujets sensibles à l'aniline le sont également à certains anesthésiques synthétiques, et que les sujets sensibles à ces anesthésiques locaux réagissent à l'aniline.

Ainsi des faits étaient apportés où la sensibilité ne se manifestait plus à l'égard d'un corps donné mais à l'égard d'un groupement chimique particulier contenu dans différentes substances.

Le but du présent travail est de vérifier la réalité de ces sensibilités de groupe, d'en établir les modalités et de les confronter avec certaines données expérimentales récemment acquises.

II. - Pour donner des résultats valables, l'épidermo-réaction doit être faite dans des conditions techniques strictement déterminées. Une réaction positive permet d'affirmer la sensibilité du sujet à la substance en cause; une réaction négative ne permet de l'exclure que si certaines conditions de préparation cutanée, de siège, de sommation et de réactivation ont été respectées.

III. - Le nombre de sujets étudiés a été de 18. Tous ces sujets avaient spontanément présenté des accidents cutanés à l'un ou l'autre groupe de substances.

La pratique des tests épidermiques permit de déceler chez 9 de ces sujets la coexistence de la sensibilité aux teintures à base d'aniline et de la sensibilité à certains anesthésiques locaux. Il s'agissait pour la plupart de sujets dont la dermatose avait été provoquée par des pommades à base d'anesthésiques locaux.

Chez 9 autres sujets, la double sensibilité ne fut pas retrouvée. Il s'agissait de sujets dont la dermatose avait été provoquée par une teinture à base de dérivés de l'aniline; chez eux, seuls les tests aux teintures étaient positifs. Ce dernier groupe de sujets montre que la coexistence de ces deux sensibilités est un fait important et fréquent, mais non constant.

IV. - Chez les 9 sujets ayant présenté la double sensibilité aux teintures à base d'aniline et aux anesthésiques locaux, il ne s'agissait nullement d'une sensibilité globale et égale à tous les anesthésiques synthétiques. Les sensibilités ont été constamment ou fréquemment retrouvées pour 5 anesthésiques, qui, tous les cinq, contiennent un groupement amine primaire et sont substitués en para. Par contre, les sensibilités ont été exceptionnelles pour 4 autres anesthésiques; parmi ces derniers, l'un contient un groupement amine tertiaire, mais aucun n'est substitué en position para.

On voit qu'il s'agit d'une réaction au groupement amine *primaire* et que le rôle des substitutions en para est essentiel.

V. - Chez deux sujets, il y eut également sensibilité à l'acide picrique, corps ne contenant pas de groupement amine, mais étant substitué en para. Cette sensibilité plaide en faveur du rôle déterminant de la substitution en para dans les sensibilisations de groupe en cause.

VI. - Alors que la sensibilité à la paraphénylènediamine était mise en évidence chez la quasi totalité des sujets étudiés, il n'y eut qu'exceptionnellement sensibilité à l'acétylparaphénylènediamine.

VII. - Des recherches expérimentales récentes, poursuivies à l'Institut Pasteur par MM. NITTI, BOVET et DEPIERRE, ont établi que le cobaye se sensibilise facilement à la paraphénylènediamine, mais qu'il ne peut l'être par les deux isomères ortho et méta de ce corps, ni par son dérivé monoacétyle.

Tant pour l'importance générale de la position para que pour l'absence de réaction au dérivé monoacétyle de la paraphénylènediamine, il y a donc parallélisme étroit entre les données expérimentales et celles fournies par la clinique humaine.

VIII. - L'existence de sensibilités de groupe à certaines fonctions et à certaines structures chimiques,

permet de pénétrer plus avant dans le mécanisme général des intolérances par sensibilisation. D'autre part, le rapprochement avec les phénomènes allergiques provoqués chez le cobaye par des substances contenant les mêmes groupements et les mêmes dispositions montre que le rôle essentiel du terrain et de la prédisposition n'exclut ici, ni la possibilité, ni la nécessité d'une contribution expérimentale à l'étude de ces faits de pathologie individuelle.

VU : *Le Doyen,*

A. BAUDOUIN.

VU : *Le Président de Thèse,*

PASTEUR VALLERY-RADOT.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

GIDEL.

BIBLIOGRAPHIE

BROCC. — Eruptions eczématisques provoquées par une teinture pour cheveux à base de paraphénylène-diamine. (*Bulletin Médical*, 1898.)

— Eruptions causées par les teintures à base de chlorhydrate de paraphénylène-diamine et le diaminophénol. (*Presse Médicale* du 1^{er} septembre 1928.)

CHAUSSE (David). — Des accidents cutanés provoqués par les teintures capillaires à base de paraphénylène-diamine. (*Journal de Médecine de Bordeaux* de 1935.)

CIVATTE et SIDI. — Nouvelle pratique dermatologique. (Masson, Paris. 1936, t. VI.)

DELHAYE. — Les accidents cutanés des teintures capillaires. En particulier des teintures à base de dérivés de l'aniline. (*Thèse Paris*, 1936.)

DOSE (W.-G.). — Case of poisoning from hair dye [paraphénylène-diamine]. (*M. G. Australia*, 1, 5, janvier 1932.)

DARIER, CIVATTE, FLANDIN et TZANCK. — Nouvelle Pratique Dermatologique. (Masson, 1936, t. I.)

DUBOIS et VIGNON. — Compte rendu à l'Académie des Sciences, 1888. (*Archives de Physiologie Normale et Pathologique*, 1888.)

FLANDIN, RABEAU et UKRAINCZYK (M^{me}). — Intolérance à certains anesthésiques synthétiques et à l'aniline. Réaction de groupe. (*Bull. de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie* du 12 novembre 1936.)

— La relation étroite d'intolérance entre certains anesthésiques locaux et certaines teintures à base d'aniline. Réactions du groupe aminé. (*Bulletin de la Société d'Etudes sur l'Anesthésie et l'Analgésie*, séance du 5 décembre 1936.)

- A propos de l'intolérance aux substances anesthésiques. (*Bull. de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie* du 8 juillet 1937.)
- De l'importance du rôle de la constitution chimique dans l'intolérance aux anesthésiques synthétiques. (*Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie* du 8 décembre 1938.)
- GOUGEROT et DREYFUSS. — (*Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie*, novembre 1933.)
- KLING. — Mécanisme des accidents provoqués par les teintures organiques. (*Académie de Médecine*, 18 novembre 1930.)
- LANDSTEINER et JACOBS. — Studies on sensitisation of animals with simple chemical compounds. (*Journal Exp. Med.*, t. LXI, p. 643, 1935.)
- *Id.* (*J. Exp. Med.*, 1936, vol. LXIV, p. 643.)
- MAYER (R.-C.). — Hypersensibility to bodies of quinones structure as cause of dermatitis due to fur and hair dyes and to substances used to develop photographs. (*Arch. f. Dermat. and Syphil.*, 1928.)
- Injurious effects of hair dyes. (*Med. Klin.*, 31 oct. 1930.)
- MAYER (R.-L.). — Die Ursolidiosyncrasie des Meerschweinchens. (*Arch. Dermatol. und Syph.*, t. CLXIII, p. 223, 1931.)
- MEYER (H.). — Cutaneous irritation caused by hair dyes (*Deutsche. Med. Wochenschrift*, 23 décembre 1932.)
- MILIAN. — Nouvelle pratique dermatologique : Dermatoses de cause externe (tome V).
- NITTI, BOVET et DEPIERRE. — Les phénomènes allergiques provoqués par certaines amines aromatiques. (*Revue d'Immunologie*, t. III, n° 4, juillet 1937.)
- PASTEUR VALLERY-RADOT. — Manifestations asthmatiques chez les fourreurs dues à une sensibilisation à la paraphénylènediamine. (*Académie de Médecine*, 1936.)

PASTEUR VALLERY-RADOT, MAURIC (G.) et HUGO (M^{me} A.). — L'anaphylaxie expérimentale et humaine. (Masson, 1937.)

PASTEUR VALLERY-RADOT et MAURIC (G.). — Parallèle entre l'anaphylaxie provoquée et l'anaphylaxie spontanée. (*Revue d'Immunologie*, janvier 1935.)

PASTEUR VALLERY-RADOT et HEIMANN (M^{me} V.). — Hypersensibilités spécifiques dans les affections cutanées, Anaphylaxie, Idiosyncrasie. (Masson, 1930.)

PATERSON (W.-G.). — Unusual paraphenylenediamine dermatitis [due to hair dye]. (*Brd. f. Dermat.*, novembre 1935.)

RABEAU et UKRAINCZYK (M^{me}). — Sur un mode de recherche épicutanée de l'intolérance: le test palpébral. (*Bull. de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, mars 1936.)

RABUT (Robert). — Les méfaits des teintures capillaires. (*La Pratique Médicale Française*, mai 1935.)

SABOURAUD. — Du rôle de l'idiosyncrasie dans les affections cutanées chroniques. (*Presse Médicale*, 25 août 1928.)

SCHUELLER. — De l'innocuité des teintures pour cheveux. Contribution à l'étude des teintures capillaires à base de paraphénylène-diamine (1930).

TZANCK (A.). — Immunité, Intolérance, Biophylaxie. (Masson, Paris, 1932.)

TZANCK (A.), SIDI (E.) et DOBKEVITCH (M^{me}). — Réactivation d'un test d'intolérance négatif par une injection d'histamine. (*Bull. de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 1938.)

TZANCK (A.) et SIDI (E.). — Contribution à l'étude des tests cutanés d'intolérance [variations en périodes de règles]. (*Bull. de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, juin 1937.)

URBACH (Erich). — Klinik und therapie der allergischen krankheiten. (Mandrich, Vienne, 1935.)

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	15
--------------------	----

CHAPITRE I

Technique et signification des tests épidermiques	19
---	----

CHAPITRE II

Les faits cliniques	29
Premier Groupe	29
Deuxième Groupe	50
Chez les malades du premier Groupe	57
Chez les malades du deuxième Groupe	62

CHAPITRE III

Données expérimentales	67
CONCLUSIONS	77
BIBLIOGRAPHIE	81

